

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT (Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts PCT1885FZJK	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/PEA416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/06866	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 27.06.2003	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 03.07.2002
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C07D489/08		
Anmelder SCHMIDHAMMER, Helmut et al.		

1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.



2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 5 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.

☒ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt 9 Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Bescheids
- II ☐ Priorität
- III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☒ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Regel 66.2 a)ii) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 03.02.2004	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 06.09.2004
Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Baston, E Tel. +49 89 2399-8229 

I. Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):

Beschreibung, Seiten

1-103 in der ursprünglich eingereichten Fassung

Ansprüche, Nr.

1-15 eingegangen am 06.08.2004 mit Schreiben vom 05.08.2004

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um:

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
 - ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
 - ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).
3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:
- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
 - ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
 - ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
 - ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
 - ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
 - ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:
- ☐ Ansprüche, Nr.:
- ☐ Zeichnungen, Blatt:

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen.)

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

IV. Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung

1. Auf die Aufforderung zur Einschränkung der Ansprüche oder zur Zahlung zusätzlicher Gebühren hat der Anmelder:
 - ☐ die Ansprüche eingeschränkt.
 - ☒ zusätzliche Gebühren entrichtet.
 - ☐ zusätzliche Gebühren unter Widerspruch entrichtet.
 - ☐ weder die Ansprüche eingeschränkt noch zusätzliche Gebühren entrichtet.
2. ☐ Die Behörde hat festgestellt, daß das Erfordernis der Einheitlichkeit der Erfindung nicht erfüllt ist, und hat gemäß Regel 68.1 beschlossen, den Anmelder nicht zur Einschränkung der Ansprüche oder zur Zahlung zusätzlicher Gebühren aufzufordern.
3. Die Behörde ist der Auffassung, daß das Erfordernis der Einheitlichkeit der Erfindung nach den Regeln 13.1, 13.2 und 13.3
 - ☒ erfüllt ist.
 - ☐ aus folgenden Gründen nicht erfüllt ist:
4. Daher wurde zur Erstellung dieses Berichts eine internationale vorläufige Prüfung für folgende Teile der internationalen Anmeldung durchgeführt:
 - ☒ alle Teile.
 - ☐ die Teile, die sich auf die Ansprüche Nr. beziehen.

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung
 - Neuheit (N) Ja: Ansprüche 1-15
 - Nein: Ansprüche
 - Erfinderische Tätigkeit (IS) Ja: Ansprüche 1-15
 - Nein: Ansprüche
 - Gewerbliche Anwendbarkeit (IA) Ja: Ansprüche: 1-15
 - Nein: Ansprüche:

2. Unterlagen und Erklärungen:

siehe Beiblatt

Zu Sektion V

Die nachfolgenden dem Recherchebericht entnommenen Dokumente wurden der Beurteilung der vorgelegten Anmeldung zugrunde gelegt:

- D1: CHENG, C.Y. ET AL.: "N-Cubylmethyl Substituted Morphinoids as Novel Narcotic Antagonists" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, Bd. 4, Nr. 1, 1996, Seiten 73-80,
- D2: GB-A-1 300 419 (BUCKETT, W.R.; BOSMAN, H.H.) 20. Dezember 1972
- D3: EP-A-0 250 796 (DU PONT) 7. Januar 1988
- D4: COOP, A. ET AL.: "Delta Opioid Binding Selectivity of 3-Ether Analogs of Naltrindole" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, Bd. 9, 1999, Seiten 3435-3438,
- D5: SCHÜTZ, J. ET AL.: "Synthesis and Biological Evaluation of 14-Alkoxymorphinans. 17. Highly delta Opioid Receptor Selective 14-Alkoxy-Substituted Indolo- and Benzofuromorphinans" J. MED. CHEM., Bd. 45, 2002, Seiten 5378-5383.
- Inwieweit D5 zur Beurteilung des vorliegenden Antrags in der nationalen / Europäischen Phase heranzuziehen ist, hängt von der Gültigkeit der entsprechenden Priorität ab.
- D6: US-A-4 272 540 (RAZDAN RAJ K ET AL) 9. Juni 1981
- D7: SCHMIDHAMMER H ET AL: "SYNTHESIS AND BIOLOGICAL EVALUATION OF 14-ALKOXYMORPHINANS. 1. HIGHLY POTENT OPIOID AGONISTS IN THE SERIES OF (-)-14-METHOXY-N-METHYLMORPHI NAN-6-ONES" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, Bd. 27, Nr. 12, 1984, Seiten 1575-1579,
- D8: DE 34 12 727 A (SCHMIDHAMMER HELMUT DR) 17. Oktober 1985
- D9: KLEIN P ET AL: "O3-(2-Carbomethoxyallyl) ethers of opioid ligands derived from oxymorphone, naltrexone, etorphine, diprenorphine, norbinaltorphimine, an naltrindole. Unexpected O3-dealkylation in the opioid radioligand displacement assay" JOURNAL OF MEDICINAL AND PHARMACEUTICAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. EASTON, US, Bd. 35, Nr. 24, 1992, Seiten 4589-4594,
- D10: PORTOGHESE P S ET AL: "Synthesis of naltrexone-derived delta-opioid antagonists. Role of conformation of the delta address moiety" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, Bd. 37, Nr. 5, 1994, Seiten 579-585,
- D11: EP-A-0 030 685 (SISA INC) 24. Juni 1981

D12: US-A-4 390 699 (BROSSI ARNOLD ET AL) 28. Juni 1983

D13: US-A-4 912 114 (REVESZ LASZLO) 27. März 1990

Die vorliegende Anmeldung ist mit Morphinanderivaten der Formeln (I) bzw. (Ia) und davon abgeleiteten pharmakologisch verträglichen Salzen der Formeln (IA) bzw. (IAa) befasst. Die dem Antrag zugrunde liegende Aufgabenstellung wird in der Bereitstellung weiterer analgetisch wirksamer Morphinan-Derivate gesehen.

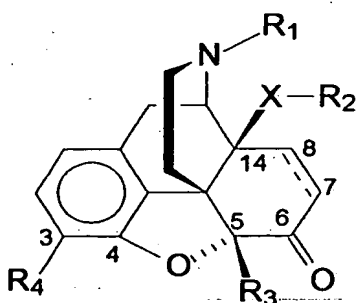
Die Ansprüche wurden derart modifiziert, dass nunmehr für R_2 kein Wasserstoff mehr definiert ist und somit für Position 14 keine OH-Gruppierung mehr umfasst ist. Desweiteren wurden für die Variable X die Optionen Schwefel und CH_2 ausgenommen. In Anbetracht dieser Änderungen ist der beanspruchte Gegenstand neu gegenüber den zitierten Entgegenhaltungen. Die in Anspruch 2 beanspruchten Salze unterscheiden sich weiterhin dadurch vom Stand der Technik, dass zwei organische Reste am Stickstoff gebunden sind und kein Wasserstoff (D3).

Die Ansprüche 1-15 erfüllen die Erfordernisse von Art. 33(2) PCT.

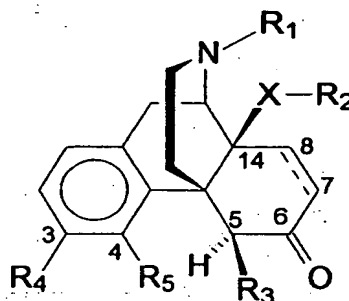
Die in der Beschreibung aufgezeigten experimentellen Daten im Hinblick auf Rezeptorenaffinität und Analgesie belegen, dass die dargestellten Gruppen von Verbindungen der gestellten Aufgabe gerecht werden und eine z.Teil deutlich verbesserte Wirksamkeit gegenüber dem Stand der Technik aufweisen (Art. 33(3) PCT).

Neue Patentansprüche 1 bis 15

1. Verbindungen der Formel (I) oder (Ia),



(I)



(Ia)

in der die Substituenten die folgende Bedeutung haben:

R₁: C₁-C₆-Alkyl; C₂-C₆-Alkenyl; C₂-C₆-Alkynyl; C₃-C₁₆-(cyclische gesättigte Gruppe)alkyl, worin Alkyl C₁-C₆ ist; C₄-C₁₆-(cyclische gesättigte Gruppe)alkenyl, worin Alkenyl C₂-C₆ ist; C₄-C₁₆-(cyclische gesättigte Gruppe)alkynyl, worin Alkynyl C₂-C₆ ist; C₇-C₁₆-Arylalkyl, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl ist und Alkyl C₁-C₆-Alkyl ist; C₈-C₁₆-Arylalkenyl, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl und Alkenyl C₂-C₆-Alkenyl ist; C₈-C₁₆-Arylalkynyl, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl ist und Alkynyl C₂-C₆-Alkynyl;

R₂: C₄-C₆-Alkyl; C₂-C₆-Alkenyl; C₂-C₆-Alkynyl; C₃-C₁₆-(cyclische gesättigte Gruppe)alkyl, worin Alkyl C₁-C₆ ist; C₄-C₁₆-(cyclische gesättigte Gruppe)alkenyl, worin Alkenyl C₂-C₆ ist; C₄-C₁₆-(cyclische gesättigte Gruppe)alkynyl, worin Alkynyl C₂-C₆ ist; C₈-C₁₆-Arylalkyl, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl ist und Alkyl C₁-C₆-Alkyl ist; C₈-C₁₆-Arylalkenyl, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl und Alkenyl C₂-C₆-Alkenyl ist; C₈-C₁₆-Arylalkynyl, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl ist und Alkynyl C₂-C₆-Alkynyl; C₃-C₆-Alkenoyl; C₃-C₆-Alkinoyl; C₉-C₁₆-Arylalkenoyl, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl ist und Alkenoyl C₃-C₆-Alkenoyl ist; C₉-C₁₆-Arylalkinoyl, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl ist und Alkinoyl C₃-C₆-Alkinoyl ist;

R₃: Wasserstoff; C₁-C₆-Alkyl; C₂-C₆-Alkenyl; C₇-C₁₆-Arylalkyl, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl ist und Alkyl C₁-C₆-Alkyl ist; C₈-C₁₆-Arylalkenyl, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl und Alkenyl C₂-C₆-Alkenyl ist; Alkoxyalkyl, worin Alkoxy C₁-C₆-Alkoxy und Alkyl C₁-C₆-Alkyl ist; CO₂(C₁-C₆-Alkyl); CO₂H; CH₂OH.

R₄: Wasserstoff; Hydroxy; C₁-C₆-Alkyloxy; C₂-C₁₀-Alkyloxyalkoxy, worin Alkyloxy C₁-C₄ ist und Alkoxy C₁-C₆-Alkyloxy ist; C₂-C₆-Alkenyloxy; C₂-C₆-Alkinyloxy; C₃-C₁₆-(cyclische gesättigte Gruppe)alkyloxy, worin Alkyl C₁-C₆ ist; C₄-C₁₆-(cyclische gesättigte Gruppe)alkenyloxy, worin Alkenyl C₂-C₆ ist; C₄-C₁₆-(cyclische gesättigte Gruppe)alkinyloxy, worin Alkynyl C₂-C₆ ist; C₇-C₁₆-Arylalkyloxy, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl ist und Alkyl C₁-C₆-Alkyl ist; C₈-C₁₆-Arylalkenyloxy, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl und Alkenyl C₂-C₆-Alkenyl ist; C₈-C₁₆-Arylalkinyloxy, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl ist und Alkynyl C₂-C₆-Alkynyl; C₁-C₆-Alkanoyloxy; C₃-C₆-Alkenoyloxy; C₃-C₆-Alkinoyloxy; C₇-C₁₆-Arylalkanoyloxy, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl ist und Alkanoyloxy C₂-C₆-Alkanoyloxy ist; C₉-C₁₆-Arylalkenoyloxy, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl ist und Alkenoyloxy C₃-C₆-Alkenoyloxy ist; C₉-C₁₆-Arylalkinoyloxy, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl ist und Alkinoyloxy C₃-C₆-Alkinoyloxy ist;

R₅: Wasserstoff; Hydroxy; C₁-C₆-Alkyloxy; C₂-C₁₀-Alkyloxyalkoxy, worin Alkyloxy C₁-C₄ ist und Alkoxy C₁-C₆-Alkyloxy ist; C₂-C₆-Alkenyloxy; C₂-C₆-Alkinyloxy; C₃-C₁₆-(cyclische gesättigte Gruppe)alkyloxy, worin Alkyl C₁-C₆ ist; C₄-C₁₆-(cyclische gesättigte Gruppe)alkenyloxy, worin Alkenyl C₂-C₆ ist; C₄-C₁₆-(cyclische gesättigte Gruppe)alkinyloxy, worin Alkynyl C₂-C₆ ist; C₇-C₁₆-Arylalkyloxy, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl ist und Alkyl C₁-C₆-Alkyl ist; C₈-C₁₆-Arylalkenyloxy, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl und Alkenyl C₂-C₆-Alkenyl ist; C₈-C₁₆-Arylalkinyloxy, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl ist und Alkynyl C₂-C₆-Alkynyl; C₂-C₆-Alkanoyloxy; C₇-C₁₆-Arylalkanoyloxy, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl ist und Alkanoyloxy C₂-C₆-Alkanoyloxy ist;

X ist Sauerstoff;

wobei zwischen den Kohlenstoffatomen der Nummern 7 und 8 eine Einfach- oder eine Doppelbindung vorliegen kann,

wobei Alkyl, Alkenyl und Alkynyl jeweils verzweigt oder unverzweigt sein können, Aryl unsubstituiert oder mono-, di- oder trisubstituiert sein kann, jeweils unabhängig, mit Hydroxy, Halogen, Nitro, Cyano, Thiocyanato, Trifluormethyl, C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkoxy, CO₂H, CONH₂, CO₂(C₁-C₃-Alkyl), CONH(C₁-C₃-Alkyl), CON(C₁-C₃-Alkyl)₂, CO(C₁-C₃-Alkyl); amino; (C₁-C₃-Monoalkyl)amino, (C₁-C₃-Dialkyl)amino, C₅-C₆-Cycloalkylamino; (C₁-C₃-Alkanoyl)amido, SH, SO₃H, SO₃(C₁-C₃-Alkyl), SO₂(C₁-C₃-Alkyl), SO(C₁-C₃-Alkyl), C₁-C₃-Alkylthio oder C₁-C₃-Alkanoylthio,

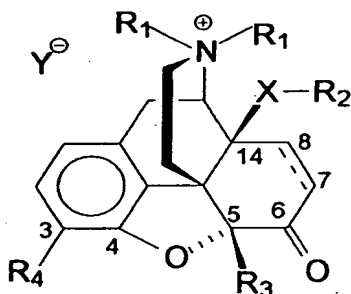
wobei -(cyclische gesättigte Gruppe) entweder bevorzugt C₃-C₁₀-Cycloalkyl ist oder eine heterocyclische Gruppe mit 2 bis 9 Kohlenstoffatomen, enthaltend weiter ein oder mehrere Heteroatome,

mit der Ausnahme von Verbindungen worin R₁ Methyl ist, R₂ C₄-C₆-Alkyl ist, R₃ Wasserstoff oder Methyl ist, R₄ Hydroxy oder Methoxy ist und R₅ Hydroxy, Methoxy oder ein an das Kohlenstoffatom in 5-Stellung gebundenes Sauerstoffatom ist, wenn X Sauerstoff ist;

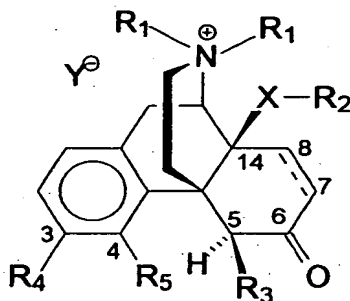
mit der weiteren Ausnahme von Verbindungen worin R₁ Cyclopropylmethyl und XR₂ Benzyloxy ist, wenn R₄ Wasserstoff oder Benzyloxy ist und R₅ ein an das Kohlenstoffatom in 5-Stellung gebundenes Sauerstoffatom ist;

mit der weiteren Ausnahme von Verbindungen worin R₁ Cyclopropylmethyl und XR₂ Benzyloxy ist, wenn R₄ Wasserstoff, Hydroxy oder Benzyloxy ist und R₅ Hydroxy oder Methoxy ist.

2. Verbindungen der Formel (IA) oder (IAa),



(IA)



(IAa)

worin die Substituenten die folgende Bedeutung haben:

R₁: C₁-C₆-Alkyl; C₂-C₆-Alkenyl; C₂-C₆-Alkynyl; C₃-C₁₆-(cyclische gesättigte Gruppe)alkyl, worin Alkyl C₁-C₆ ist; C₄-C₁₆-(cyclische gesättigte Gruppe)alkenyl, worin Alkenyl C₂-C₆ ist; C₄-C₁₆-(cyclische gesättigte Gruppe)alkynyl, worin Alkynyl C₂-C₆ ist; C₇-C₁₆-Arylalkyl, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl ist und Alkyl C₁-C₆-Alkyl ist; C₈-C₁₆-Arylalkenyl, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl und Alkenyl C₂-C₆-Alkenyl ist; C₈-C₁₆-Arylalkynyl, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl ist und Alkynyl C₂-C₆-Alkynyl;

wobei die beiden Substituenten R₁ gleich oder verschieden sein können;

R₂: C₁-C₆-Alkyl; C₂-C₆-Alkenyl; C₂-C₆-Alkynyl; C₃-C₁₆-(cyclische gesättigte Gruppe)alkyl, worin Alkyl C₁-C₆ ist; C₄-C₁₆-(cyclische gesättigte Gruppe)alkenyl, worin Alkenyl C₂-C₆ ist; C₄-C₁₆-(cyclische gesättigte Gruppe)alkynyl, worin Alkynyl C₂-C₆ ist; C₈-C₁₆-Arylalkyl, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl ist und Alkyl C₁-C₆-Alkyl ist; C₈-C₁₆-Arylalkenyl, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl und Alkenyl C₂-C₆-Alkenyl ist; C₈-C₁₆-Arylalkynyl, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl ist und Alkynyl C₂-C₆-Alkynyl; C₃-C₆-Alkenoyl; C₃-C₆-Alkinoyl; C₉-C₁₆-Arylalkenoyl, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl ist und Alkenoyl C₃-C₆-Alkenoyl ist; C₉-C₁₆-Arylalkinoyl, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl ist und Alkinoyl C₃-C₆-Alkinoyl ist;

R₃: Wasserstoff; C₁-C₆-Alkyl; C₂-C₆-Alkenyl; C₇-C₁₆-Arylalkyl, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl ist und Alkyl C₁-C₆-Alkyl ist; C₈-C₁₆-Arylalkenyl, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl und Alkenyl C₂-C₆-Alkenyl ist; Alkoxyalkyl, worin Alkoxy C₁-C₆-Alkoxy und Alkyl C₁-C₆-Alkyl ist; CO₂(C₁-C₆-Alkyl); CO₂H; CH₂OH.

R₄: Wasserstoff; Hydroxy; C₁-C₆-Alkyloxy; C₂-C₁₀-Alkyloxyalkoxy, worin Alkyloxy C₁-C₄ ist und Alkoxy C₁-C₆-Alkyloxy ist; C₂-C₆-Alkenyloxy; C₂-C₆-Alkynyloxy; C₃-C₁₆-(cyclische gesättigte Gruppe)alkyloxy, worin Alkyl C₁-C₆ ist; C₄-C₁₆-(cyclische gesättigte Gruppe)alkenyloxy, worin Alkenyl C₂-C₆ ist; C₄-C₁₆-(cyclische gesättigte Gruppe)alkynyloxy, worin Alkynyl C₂-C₆ ist; C₇-C₁₆-Arylalkyloxy, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl ist und Alkyl C₁-C₆-Alkyl ist; C₈-C₁₆-Arylalkenyloxy, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl und Alkenyl C₂-C₆-Alkenyl ist; C₈-C₁₆-Arylalkynyloxy, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl ist und Alkynyl C₂-C₆-Alkynyl; C₂-C₆-Alkanoyloxy; C₃-C₆-Alkenoyloxy; C₃-C₆-Alkinoyloxy; C₈-C₁₆-Arylalkanoyloxy, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl ist und Alkanoyloxy C₂-C₆-Alkanoyloxy ist; C₉-C₁₆-Arylalkenoyloxy, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl ist und Alkenoyloxy C₃-C₆-Alkenoyloxy ist; C₉-C₁₆-Arylalkinoyloxy, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl ist und Alkinoyloxy C₃-C₆-Alkinoyloxy ist;

R₅: Wasserstoff; Hydroxy; C₁-C₆-Alkyloxy; C₂-C₁₀-Alkyloxyalkoxy, worin Alkyloxy C₁-C₄ ist und Alkoxy C₁-C₆-Alkyloxy ist; C₂-C₆-Alkenyloxy; C₂-C₆-Alkynyloxy; C₃-C₁₆-(cyclische gesättigte Gruppe)alkyloxy, worin Alkyl C₁-C₆ ist; C₄-C₁₆-(cyclische gesättigte Gruppe)alkenyloxy, worin Alkenyl C₂-C₆ ist; C₄-C₁₆-(cyclische gesättigte Gruppe)alkynyloxy, worin Alkynyl C₂-C₆ ist; C₇-C₁₆-Arylalkyloxy, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl ist und Alkyl C₁-C₆-Alkyl ist; C₈-C₁₆-Arylalkenyloxy, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl und Alkenyl C₂-C₆-Alkenyl ist; C₈-C₁₆-Arylalkynyloxy, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl ist und Alkynyl C₂-C₆-Alkynyl; C₂-C₆-Alkanoyloxy; C₇-C₁₆-Arylalkanoyloxy, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl ist und Alkanoyloxy C₂-C₆-Alkanoyloxy ist;

X ist Sauerstoff;

Y⁻ ist I⁻, Br⁻, Cl⁻, OH⁻ oder ein anderes pharmakologisch akzeptierbares Gegenion;

wobei zwischen den Kohlenstoffatomen der Nummern 7 und 8 eine Einfach- oder eine Doppelbindung vorliegen kann,

wobei Alkyl, Alkenyl und Alkynyl jeweils verzweigt oder unverzweigt sein können, Aryl unsubstituiert oder mono-, di- oder trisubstituiert sein kann, jeweils unabhängig, mit Hydroxy, Halogen, Nitro, Cyano, Thiocyanato, Trifluormethyl, C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkoxy, CO₂H, CONH₂, CO₂(C₁-C₃-Alkyl), CONH(C₁-C₃-Alkyl), CON(C₁-C₃-Alkyl)₂, CO(C₁-C₃-Alkyl); amino; (C₁-C₃-Monoalkyl)amino, (C₁-C₃-Dialkyl)amino, C₅-C₆-Cycloalkylamino; (C₁-C₃-Alkanoyl)amido, SH, SO₃H, SO₃(C₁-C₃-Alkyl), SO₂(C₁-C₃-Alkyl), SO(C₁-C₃-Alkyl), C₁-C₃-Alkylthio oder C₁-C₃-Alkanoylthio,

wobei -(cyclische gesättigte Gruppe) entweder bevorzugt C₃-C₁₀-Cycloalkyl ist oder eine heterocyclische Gruppe mit 2 bis 9 Kohlenstoffatomen, enthaltend weiter ein oder mehrere Heteroatome.

3. Verbindungen der Formeln (I) und (IA) der Ansprüche 1 und 2, in denen X Sauerstoff ist; R₁ C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₄-C₁₆-Cycloalkylalkyl ist, worin Cycloalkyl C₃-C₁₀ ist und Alkyl C₁-C₆ ist, C₇-C₁₆-Arylalkyl ist, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl ist und Alkyl C₁-C₆-Alkyl ist; R₂ C₇-C₁₆-Arylalkyl, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl ist und Alkyl C₁-C₆-Alkyl ist; C₈-C₁₆-Arylalkenyl, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl und Alkenyl C₂-C₆-Alkenyl ist; R₃ Wasserstoff oder Methyl ist; R₄ Hydroxy, Methoxy oder Acetoxy ist.

4. Verbindungen der Formel (IA) des Anspruchs 2, in denen X Sauerstoff ist; R₁ C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₄-C₁₆-Cycloalkylalkyl ist, worin Cycloalkyl C₃-C₁₀ ist und Alkyl C₁-C₆ ist, C₇-C₁₆-Arylalkyl ist, worin Aryl C₆-C₁₀-Aryl ist und Alkyl C₁-C₆-Alkyl ist; R₂ C₁-C₆-Alkyl oder C₂-C₆-Alkenyl ist, R₃ Wasserstoff oder Methyl ist; R₄ Hydroxy, Methoxy oder Acetoxy ist.

5. Verbindungen der Ansprüche 1 und 2, ausgewählt unter:

17-Allyl-4,5 α -epoxy-3-methoxy-14 β -(3-phenylpropyloxy)morphinan-6-on, 17-Allyl-4,5 α -epoxy-3-hydroxy-14 β -(3-phenylpropyloxy)morphinan-6-on, 17-Allyl-4,5 α -epoxy-3-methoxy-5 β -methyl-14 β -(3-phenylpropyloxy)morphinan-6-on, 17-Allyl-4,5 α -epoxy-3-

hydroxy-5 β -methyl-14 β -(3-phenylpropyloxy)morphinan-6-on, 17-Cyclobutylmethyl-4,5 α -epoxy-3-methoxy-14 β -(3-phenylpropyloxy)morphinan-6-on, 17-Cyclobutylmethyl-4,5 α -epoxy-3-hydroxy-14 β -(3-phenylpropyloxy)morphinan-6-on, 17-Cyclobutylmethyl-4,5 α -epoxy-3-methoxy-5 β -methyl-14 β -(3-phenylpropyloxy)morphinan-6-on, 17-Cyclobutylmethyl-4,5 α -epoxy-3-hydroxy-5 β -methyl-14 β -(3-phenylpropyloxy)morphinan-6-on, 17-Cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-3-methoxy-14 β -(3-phenylpropyloxy)morphinan-6-on, 17-Cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-3-hydroxy-14 β -(3-phenylpropyloxy)morphinan-6-on, 17-Cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-3-methoxy-5 β -methyl-14 β -(3-phenylpropyloxy)morphinan-6-on, 17-Cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-3-hydroxy-5 β -methyl-14 β -(3-phenylpropyloxy)morphinan-6-on, 4,5 α -Epoxy-3-methoxy-5 β ,17-dimethyl-14 β -[(3-phenylpropyl)oxy]morphinan-6-on, 4,5 α -Epoxy-3-hydroxy-5 β ,17-dimethyl-14 β -[(3-phenylpropyl)oxy]morphinan-6-on, 17-Propyl-4,5 α -epoxy-3-methoxy-14 β -(3-phenylpropyloxy)morphinan-6-on, 17-Propyl-4,5 α -epoxy-3-hydroxy-14 β -(3-phenylpropyloxy)morphinan-6-on, 17-Propyl-4,5 α -epoxy-3-methoxy-5 β -methyl-14 β -(3-phenylpropyloxy)morphinan-6-on, 17-Propyl-4,5 α -epoxy-3-hydroxy-5 β -methyl-14 β -(3-phenylpropyloxy)morphinan-6-on, 17-Tetrahydrofurfuryl-4,5 α -epoxy-3-methoxy-14 β -(3-phenylpropyloxy)morphinan-6-on, 17-Tetrahydrofurfuryl-4,5 α -epoxy-3-hydroxy-14 β -(3-phenylpropyloxy)morphinan-6-on, 17-Tetrahydrofurfuryl-4,5 α -epoxy-3-methoxy-5 β -methyl-14 β -(3-phenylpropyloxy)morphinan-6-on, 17-Tetrahydrofurfuryl-4,5 α -epoxy-3-hydroxy-5 β -methyl-14 β -(3-phenylpropyloxy)morphinan-6-on, 17-(2-Phenylethyl)-4,5 α -epoxy-3-methoxy-14 β -(3-phenylpropyloxy)morphinan-6-on, 17-(2-Phenylethyl)-4,5 α -epoxy-3-hydroxy-14 β -(3-phenylpropyloxy)morphinan-6-on, 17-(2-Phenylethyl)-4,5 α -epoxy-3-methoxy-5 β -methyl-14 β -(3-phenylpropyloxy)morphinan-6-on, 17-(2-Phenylethyl)-4,5 α -epoxy-3-hydroxy-5 β -methyl-14 β -(3-phenylpropyloxy)morphinan-6-on, 17-Ethyl-4,5 α -epoxy-3-methoxy-14 β -(3-phenylpropyloxy)morphinan-6-on, 17-Ethyl-4,5 α -epoxy-3-hydroxy-14 β -(3-phenylpropyloxy)morphinan-6-on, 17-Ethyl-4,5 α -epoxy-3-methoxy-5 β -methyl-14 β -(3-phenylpropyloxy)morphinan-6-on, 17-Ethyl-4,5 α -epoxy-3-hydroxy-5 β -methyl-14 β -(3-phenylpropyloxy)morphinan-6-on, 17-Cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-3-hydroxy-14 β -[(2-methylbenzyl)oxy]-morphinan-6-on, 14 β -[(2-Chlorbenzyl)oxy]-17-(cyclopropylmethyl)-4,5 α -epoxy-3-hydroxymorphinan-6-on, 14 β -Benzyloxy-17-cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-3-hydroxymorphinan-6-on, 14 β -Butoxy-17-cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-3-hydroxymorphinan-6-on, 17-Cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-3-hydroxy-14 β -[(3-methylbutyl)oxy]morphinan-6-on, 4,5 α -Epoxy-5 β ,17-dimethyl-14 β -[(3-phenylpropyl)oxy]-3-[(prop-2-ynyl)oxy]morphinan-6-on, 14 β -[(3-Chlorbenzyl)oxy]-

4,5 α -epoxy-17-methyl-3-[(prop-2-ynyl)oxy]morphinan-6-on, 4,5 α -Epoxy-17-ethyl-3-methoxy-14 β -[(3-phenylpropyl)oxy]morphinan-6-on, 4,5 α -Epoxy-17-ethyl-3-hydroxy-14 β -[(3-phenylpropyl)oxy]morphinan-6-on, 4,5 α -Epoxy-3-hydroxy-14 β -[(3-methylbutyl)oxy]-17-propylmorphinan-6-on, 5 β -Benzyl-14-methoxycodeinon (= 5-Benzyl-7,8-didehydro-4,5 α -epoxy-3,14 β -dimethoxy-17-methyl-morphinan-6-on), 5 β -Benzyl-4,5 α -epoxy-3,14 β -dimethoxy-17-methylmorphinan-6-on, 5 β -Benzyl-4,5 α -epoxy-3-hydroxy-14 β -methoxy-17-methylmorphinan-6-on, 4-Hydroxy-3-methoxy-17-methyl-14-[(3-phenylpropyl)oxy]-morphinan-6-on, 3,4-Dimethoxy-17-methyl-14-[(3-phenylpropyl)oxy]morphinan-6-on, 14 β -Benzyloxy-4-hydroxy-3-methoxy-17-methylmorphinan-6-on, 14 β -Benzyloxy-3,4-dimethoxy-17-methylmorphinan-6-on, 4-Hydroxy-3-methoxy-17-methyl-14 β -[(2-naphthylmethyl)oxy]morphinan-6-on, 3,4-Dimethoxy-17-methyl-14 β -[(2-naphthylmethyl)oxy]morphinan-6-on, 4-Hydroxy-3-methoxy-5 β ,17-dimethyl-14 β -[(3-phenylpropyl)oxy]morphinan-6-on, 3,4-Dimethoxy-5 β ,17-dimethyl-14 β -[(3-phenylpropyl)oxy]morphinan-6-on, 14 β -Ethoxy-4-hydroxy-3-methoxy-5 β ,17-dimethylmorphinan-6-on, 14 β -Ethoxy-3,4-dimethoxy-5 β ,17-dimethylmorphinan-6-on, 14 β -Benzyloxy-3,4-dimethoxy-5 β ,17-dimethylmorphinan-6-on, 4,5 α -Epoxy-3-hydroxy-17,17-dimethyl-6-oxo-14 β -[(3-phenylpropyl)oxy]morphinan-6-on, (17S)-4,5 α -Epoxy-17-ethyl-3-hydroxy-17-methyl-6-oxo-14 β -[(3-phenylpropyl)oxy]morphinan-6-on, (17R)-4,5 α -Epoxy-3-hydroxy-17-methyl-6-oxo-14 β -[(3-phenylpropyl)oxy]-17-[(2(R,S)-tetrahydrofuran-2-yl)methyl]morphinan-6-on, (17R)-17-Allyl-4,5 α -epoxy-14 β -ethoxy-3-hydroxy-17-methyl-6-oxomorphinan-6-on, (17R)-17-Allyl-4,5 α -epoxy-3-hydroxy-14 β -methoxy-17-methyl-6-oxomorphinan-6-on, (17S)-17-Allyl-4,5 α -epoxy-3-hydroxy-14 β -methoxy-17-methyl-6-oxomorphinan-6-on, 4,5 α -Epoxy-3-hydroxy-14 β -methoxy-17,17-dimethyl-6-oxo-morphinan-6-on, 5 β -Benzyl-14 β -(butyloxy)-4,5 α -epoxy-3-hydroxy-17,17-dimethyl-6-oxomorphinan-6-on, (17S)-17-Allyl-5 β -benzyl-14 β -butoxy-4,5 α -epoxy-3-hydroxy-17-methyl-6-oxomorphinan-6-on, 14 β -Butoxy-4,5 α -epoxy-3-hydroxy-17,17-dimethyl-6-oxomorphinan-6-on, (17R)-17-Cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-3-hydroxy-17-methyl-6-oxo-14 β -[(3-phenylpropyl)oxy]morphinan-6-on, (17R)-17-Cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-3-methoxy-17-methyl-6-oxo-14 β -[(3-phenylpropyl)oxy]morphinan-6-on, (17R)-17-Cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-3-hydroxy-17-methyl-6-oxo-14 β -[(2-phenylbenzyl)oxy]morphinan-6-on, (17R)-14 β -[(4-Chlorbenzyl)oxy]-17-cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-3-hydroxy-17-methyl-6-oxomorphinan-6-on, (17R)-4,5 α -Epoxy-3-hydroxy-14 β -methoxy-17-methyl-6-oxo-17-(2-

phenylethyl)morphinaniumiodid, 4,5 α -Epoxy-3-methoxy-17-methyl-14 β -[(3-phenylpropyl)oxy]morphinan-6-on,

4,5 α -Epoxy-3-methoxy-14 β -[(3-phenylpropyl)oxy]morphinan-6-on,

4,5 α -Epoxy-3-hydroxy-17-methyl-14 β -[(3-phenylpropyl)oxy]morphinan-6-on,

4,5 α -Epoxy-17-methyl-14 β -[(3-phenylpropyl)oxy]morphinan-6-on,

17-(Cyclopropylmethyl)-4,5 α -epoxy-14 β -[(3-phenylpropyl)oxy]morphinan-6-on,

4,5 α -Epoxy-14 β -[(3-phenylpropyl)oxy]morphinan-6-on,

17-(Cyclopropylmethyl)-4-hydroxy-14 β -[(3-phenylpropyl)oxy]morphinan-6-on,

17-(Cyclopropylmethyl)-4-methoxy-14 β -[(3-phenylpropyl)oxy]morphinan-6-on,

4-(n-Butyloxy)-17-(cyclopropylmethyl)-14 β -[(3-phenylpropyl)oxy]morphinan-6-on,

oder irgendein pharmazeutisch akzeptables Salz oder leicht zugängliches Derivat davon.

6. Zusammensetzung, umfassend eine Verbindung der Ansprüche 1 bis 5 und/oder ein pharmazeutisch akzeptables Säureadditionssalz davon, zusammen mit einem pharmazeutisch akzeptablen Trägerstoff.

7. Verbindung nach irgendeinem der Ansprüche 1 bis 6 als Medikament.

8. Verwendung einer Verbindung der Ansprüche 1 bis 5 für die Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Schmerzen, einschließlich chronischer und akuter Schmerzen, Operationsschmerzen, rheumatischen Erkrankungen (z. B. Arthritis), Ileus, Obstipation, Übergewicht, Sucht, einschließlich Opioid-, Kokain- und Alkoholsucht, sowie zur Herstellung eines Narkotikums.

9. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, wobei R₅ OH oder Alkoxy ist.

10. Verbindungen nach Anspruch 1, 2 oder 9, wobei R₃ Wasserstoff, Alkyl oder Aralkyl ist, bevorzugt Wasserstoff oder Alkyl.

11. Verbindungen nach Anspruch 1, 2, 9 oder 10, wobei R₄ OH, Alkoxy oder Alkenyloxy oder Alkinyloxy ist.

12. Verbindungen nach Anspruch 1, 2, 9, 10 oder 11, wobei zwischen den Kohlenstoffatomen der Nummern 7 und 8 eine Einfachbindung vorliegt.

13. Verbindungen nach Anspruch 1, 2, 9, 10, 11 oder 12, wobei R_2 Alkyl oder Aralkyl ist, bevorzugt Aralkyl.
14. Verbindungen nach Anspruch 1, 2, 9, 10, 11, 12 oder 13, wobei R_1 Alkyl, (cyclische gesättigte Gruppe)alkyl, Aralkyl oder Alkenyl ist.
15. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, wobei R_1 C_1 - C_6 -Alkyl; C_2 - C_6 -Alkenyl; C_2 - C_6 -Alkynyl; C_3 - C_{16} -(cyclische gesättigte Gruppe)alkyl, worin Alkyl C_1 - C_6 ist; C_4 - C_{16} -(cyclische gesättigte Gruppe)alkenyl, worin Alkenyl C_2 - C_6 ist; C_4 - C_{16} -(cyclische gesättigte Gruppe)alkynyl, worin Alkynyl C_2 - C_6 ist; C_7 - C_{16} -Arylalkyl, worin Aryl C_6 - C_{10} -Aryl ist und Alkyl C_1 - C_6 -Alkyl ist; C_8 - C_{16} -Arylalkenyl, worin Aryl C_6 - C_{10} -Aryl und Alkenyl C_2 - C_6 -Alkenyl ist; C_8 - C_{16} -Arylalkynyl, worin Aryl C_6 - C_{10} -Aryl ist und Alkynyl C_2 - C_6 -Alkynyl ist.